

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N° 382

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

LE LOUET Félix, Marie, Xavier

Né le 4 Mars 1911, à Pont-Aven (Finistère).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION DU "DAGÉNAN"
DANS
L'URÉTRITE GONOCOCCIQUE

Travail du service civile d'Urologie de l'Hôpital Lariboisière

(M. le Professeur Agrégé Heitz-Boyer)

Président : A. LEMIERRE, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **LE LOUET.**

Prénoms: **Félix, Marie, Xavier.**

Date de la soutenance: - 5 NOV 1941

Numéro d'ordre:

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

LE LOUET
(Félix, Marie, Xavier)

Contribution à l'étude du
« dagénan » dans l'urétrite
gonococcique.

Paris, Imprimerie R. FOULON
in-8° raisin, 63 p.

(Thèse Médecine (Etat), Paris
1941, N°.....)

LE LOUET
(Félix, Marie, Xavier)

Contribution à l'étude du
« dagénan » dans l'urétrite
gonococcique.

Paris, Imprimerie R. FOULON
in-8° raisin, 63 p.

(Thèse Médecine (Etat), Paris
1941, N°.....)

LE LOUET
(Félix, Marie, Xavier)

Contribution à l'étude du
« dagénan » dans l'urétrite
gonococcique.

Paris, Imprimerie R. FOULON
in-8° raisin, 63 p.

(Thèse Médecine (Etat), Paris
1941, N°.....)

LE LOUET
(Félix, Marie, Xavier)

Contribution à l'étude du
« dagénan » dans l'urétrite
gonococcique.

Paris, Imprimerie R. FOULON
in-8° raisin, 63 p.

(Thèse Médecine (Etat), Paris
1941, N°.....)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

LE LOUET Félix, Marie, Xavier

Né le 4 Mars 1911, à Pont-Aven (Finistère).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'ACTION DU "DAGÉNAN"
DANS
L'URÉTRITE GONOCOCCIQUE

Travail du service civiale d'Urologie de l'Hôpital Lariboisière

(M. le Professeur Agrégé Heitz-Boyer)

Président : A. LEMIERRE, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutiques générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	IEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
Hygiène et clinique de la première enfance	RATHERY.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	VELTER.
	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre Duval.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	HAZARD.
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	GIROUD Histologie.
BARIETY Pathologie médicale.	HAGUENAU Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne). Pathologie médicale.	HALPHEN Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin). Hydrologie.	JOANNON Hygiène.
BONNET Bactériologie.	LACOMME Obstétrique.
BOULANGER Chimie.	LANTUEJOUL .. Obstétrique.
BOULIN Pathologie médicale.	LAVIER Parasitologie.
BROUET Pathologie médicale.	LELONG Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	LEMAIRE Pathologie expérimentale.
CACHERA Pathologie médicale.	LENEGRE Pathologie médicale.
CORDIER Anatomie.	Mlle J. LEVY Pharmacologie.
COSTE Pathologie médicale.	MARCHAL Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger). Urologie.	MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
DELARUE Anatomie pathologique.	MOLLARET Pathologie médicale.
DELAY Pathologie médicale.	MOUQUIN Pathologie médicale.
DEGREZ (H.) Physique.	PATEL Pathologie chirurgicale.
DESOILLE Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
DIGONNET Obstétrique.	RENARD chirurgicale.
DOGNON Physique.	RICHET Ophtalmologie.
FEVRE Pathologie chirurgicale.	SENEQUE Physiologie
FUNCK - BRENTANO. Pathologie chirurgicale.	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD Parasitologie.	SICARD Pathologie chirurgicale.
GARCIN Pathologie médicale.	SOULIE Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS, Anatomie pathologique.	SUREAU Pathologie médicale.
DE GENNES Pathologie médicale.	TURPIN Obstétrique.
	Pathologie médicale.
	WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	MM.
ALGLAVE Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN Anatomie pathologique.
BUSQUET Pharmacologie.	LE LORIER Obstétrique.
CHAILLEY-BERT. Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
GUENIOT Obstétrique.	PIEDELIEVRE .. Médecine légale.
HEITZ-BOYER .. Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ..
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCQ
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MONSIEUR LE DOCTEUR LE LOUET,

Mon Père.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

A MA FEMME

A MON FILS

A MA SŒUR ET A MES FRERES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

Professeur de clinique des Maladies Infectieuses

Médecin de l'Hôpital Claude Bernard

Membre de l'Académie de Médecine

Officier de la Légion d'Honneur

*Notre Maître et Président de
Thèse qui nous a fait le grand
honneur de présider cette thèse,
en témoignage de notre grati-
tude pour sa bienveillance à no-
tre égard.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HEITZ-BOYER

Professeur Agrégé de Pathologie Chirurgicale

Chirurgien des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a inspiré ce travail
et nous a fait le grand honneur
de nous guider dans sa réalisation.*

*Nous le prions de bien vouloir
accepter ce témoignage de notre
reconnaissance pour tout ce
que nous lui devons.*

A MONSIEUR CHAIGNON

Qui nous a guidé dans ce travail et communiqué les documents nécessaires, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR NITTI

Qu'il nous soit permis d'exprimer nos sincères remerciements et notre gratitude.

Qui a bien voulu nous communiquer le fruit de ses expériences.

A MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE NANTES
ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

PREAMBULE ET JUSTIFICATION

Inutile d'insister longuement sur l'importance et la gravité au point de vue social des affections blennorragiques; que ce soit en milieu hospitalier ou en clientèle de ville, les méfaits du gonocoque étaient redoutables; et ces méfaits étaient d'autant plus regrettables que non seulement le contaminé en pâtissait personnellement (accidents aigus, quelquefois mortels par endocardite ou estropiants pour la vie du fait du rhumatisme blennorragique, ou accidents chroniques par suite de goutte militaire, etc...) ; mais le contaminé mal guéri devenait ensuite contaminant en estropiant souvent de façon irrémédiable la conjointe qu'il épousait avec la cascade de troubles d'abord anodins de métrites, puis graves de salpingite, dont l'aboutissement presque inévitable était la castration de la malheureuse femme, avec toutes les conséquences personnelles et sociales qui en résultent pour ces malheureuses stérilisées. Cette gravité justifiait bien l'appellation « d'autre danger », qu'appliquait notre maître HERTZ-BOYER à la blennorragie, voulant indiquer par là que

le gonocoque n'était pas moins à redouter que le Spirochète, et que la blennorrhagie méritait un effort thérapeutique moderne de même grandeur, aussi intensif que la syphilis: si en effet, celle-ci estropiait et tuait, celle-là estropiait au moins autant, constituant un vrai danger social.

C'est dire combien la question de la *thérapeutique* de la blennorrhagie commandait l'attention, à la fois du Médecin et des pouvoirs publics: le temps n'était plus où existait comme une sorte de fierté à se glorifier d'une « goutte militaire » ou du « coup de pied de Vénus » qui consacraient en quelque sorte la pleine virilité d'un adolescent. Le problème thérapeutique devenait, avec les progrès de l'hygiène sociale, tout particulièrement préoccupant pour la clientèle hospitalière. C'est pourquoi, au sortir de l'autre guerre de 1921 à 1923 fut décidé par le Docteur MOURRIER, Directeur Général de l'Assistance Publique, en accord avec le Docteur HEITZ-BOYER, de confier à celui-ci la création d'un service d'Urologie, ou la partie *Blennorrhagie* serait l'objet d'un développement et d'une *sollicitude toute spéciale*: de cette préoccupation et dans ce but a été conçu et organisé le nouveau service d'Urologie de l'hôpital Saint-Louis que HEITZ-BOYER a constitué de toutes pièces, en 1922, avec l'aide dévouée, pour la partie blennorrhagie, du Docteur TISSOT, son chef de consultation, et de ses collaborateurs

THEVENARD, LOUP, CHAIGNON. Les résultats ne s'en sont pas fait attendre. En dix ans, ce service de Saint-Louis avait permis de mettre au point tout un traitement moderne de la Blennorrhagie à l'hôpital, dont un tableau d'ensemble a été dressé dans la thèse de son élève et externe, le Docteur COUSIN.

Ainsi, déjà un grand progrès avait été fait :

a) d'abord en réalisant tout un *matériel nouveau d'autolavage* (bidets spéciaux, avec pression automatiquement faible pour le début du lavage concernant la désinfection de l'urètre antérieur, et devenant ensuite spontanément suffisamment forte pour pénétrer conductivement dans l'urètre postérieur et la vessie). Ces modèles faites par la Maison Flicoteaux sont devenus classiques.

b) la mise au point du *Traitement abortif* de la blennorrhagie en clientèle hospitalière avec les sels d'argent organiques au Vitellinite (Argyroll et Phytoline), ce traitement merveilleux, qu'à la suite de JANET, HEITZ-BOYER avait pu mettre en œuvre dès 1908 et constituait une ressource merveilleuse, parfois miraculeuse, lorsqu'elle pouvait être appliquée à la fois à temps et à bon escient; le travail de TISSOT et THEVENARD fait à Saint-Louis sur ce sujet montrait que sous certaines conditions, *ce traitement abortif qui amenait la guérison définitive en huit jours* était possible même à l'hôpital.

c) c'est dans ce service encore qu'a été créé pratiquement l'*Urétrographie* par la collaboration d'HEITZ-BOYER et de TISSOT à partir de 1926 et dans les cours faits dans le service en 1927, 28, 29, 30, on en montrait tous les bénéfices pour les séquelles de la blennorrhagie; et c'est grâce à elle qu'a pu être mise en lumière par HEITZ-BOYER la Maladie Diverticulaire de la prostate dont le domaine se grossit de plus en plus dans l'ensemble de la pathologie urinaire.

Cet effort thérapeutique contre la Neisserose de 1922 à 1939 fut naturellement poursuivi lorsque HEITZ-BOYER reprit en 1931 le service civile de Lariboisière des mains de MARION, mais quelque intéressant et opérant qu'il fut déjà, le traitement de la blennorrhagie restait encore peu pratique, du point de vue social, avec tous les aléas qu'impliquait la *nécessité impérieuse de lavages locaux*, ces lavages qu'il fallait faire, à la fois précoces « avec une main d'ange » comme disait JANET, et longtemps poursuivis, des semaines souvent, du moment qu'on avait pu mettre en œuvre le traitement abortif. En effet, les thérapeutiques vaccinales d'une part et chimiothérapiques existantes alors (gonacéine) n'avaient rien de spécifiquement curatif, ils représentaient simplement de bons adjuvants à la thérapeutique locale. C'était l'opinion formelle d'HEITZ-BOYER, celle qu'il donnait chaque année comme conclusions de ses leçons bisannuelles

dans le grand cours de Saint-Louis, sous la direction du Professeur GOUGEROT.

Aussi bien salua-t-il, comme une voie nouvelle d'une importance imprévisible, celle où venaient de s'engager en 1937 M. et Mme TREFOUEL avec leurs collaborateurs NITTI et BOVET :

En effet, ces savants, sous la direction de leur maître FOURNEAU, avaient à l'Institut Pasteur étudié ces composés souffrés découverts par DOMACK, mais celui-ci ayant commis l'erreur d'attribuer leur effet thérapeutique à leur noyau coloré, alors qu'il résidait dans un des produits de réduction du colorant dans l'organisme, comme l'ont montré TREFOUEL, BOVET et NITTI : ils avaient réalisé ce produit thérapeutique nouveau, successivement sous les appellations de 1162 F, puis de 1399 F.

Au laboratoire, ces corps se sont montrés « in vivo » comme « in vitro » doués d'un pouvoir « bactériostatique » d'une puissance inconnue jusqu'alors, leurs effets se montrèrent efficaces contre pneumocoque, streptocoque, staphylocoque (un peu moins), gonocoque : et c'est pour en démontrer l'efficacité pratique sur les patients contre la blennorrhagie que M. et Mme TREFOUEL demandèrent au Docteur HEITZ-BOYER, d'en faire la preuve clinique sur ses patients, en même temps que le Docteur DURREL et PALAZZOLI

poursuivaient les mêmes recherches. Les résultats cliniques constatés à Lariboisière et en ville confirmèrent pleinement ceux du laboratoire à Pasteur; et à la séance de la Société française d'Urologie de novembre 1937, HEITZ-BOYER, en collaboration avec M. et Mme TREFOUEL et NITTI et BOVET, pouvait apporter la première communication d'ensemble sur les résultats pratiques données par cette nouvelle thérapeutique de la blennorrhagie. Elle révolutionnait tellement les données classiques admises qu'elle fut combattue ardemment à cette séance et à plusieurs séances ultérieures: d'abord scepticisme plus ou moins voilé sur la réalité d'une efficacité aussi étonnante, puis objection d'accidents d'intoxication sur le sang et d'altérations de la spermatogénèse. Toutes ces objections se sont dissipées avec le temps devant les preuves à la fois d'ordre clinique et apportées par le laboratoire. Dans cette communication, HEITZ-BOYER préconisait d'ailleurs un traitement mixte qui est maintenant admis et adopté par tout le monde, car son avantage est de diminuer la dose chimique nécessaire et par conséquent d'éviter les accidents d'intolérance, en même temps qu'il donne à l'acte du lavage local une sécurité inconnue jusqu'à là; en revanche, il montrait, dès cette communication, que souvent il n'était pas besoin de lavages dans les cas d'urétrite subaiguë et chronique, car cette forme ancienne guérit remarquablement par la seule théra-

peutique chimiothérapique. Enfin, HEITZ-BOYER préconisait, comme une thérapeutique idéale, par sa sécurité, sa rapidité, les doses minimales, la mise en œuvre de l'association classique de cette chimiothérapie nouvelle avec un traitement local « abortif » classique par les vitellinates d'argent en solution concentrée.

*
**

Ce rapide historique était nécessaire pour bien préciser les étapes successives de traitement de la blennorrhagie.

Tels étaient les corps primitivement proposés, qui ont déjà fait pleinement leurs preuves. Depuis, partant toujours de cette molécule simple isolée en 1936 par M. et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET, y ont ajouté un noyau pyridinique réalisant le Dagénan-693 : M. B., qui fait l'objet de cette thèse.

Elle montrera, et nous verrons que c'est l'opinion maintenant admise partout, que vis-à-vis du gonocoque *le Dagénan est le plus actif des sulfamides* : avec lui, en effet, on pourra *en cas de nécessité* se passer au besoin de lavages concomittants et espérer dans 80 % des cas obtenir la guérison par le seul traitement chimiothérapique. L'avis d'HEITZ-BOYER est que c'est là une conduite à ne pas recommander, le traitement mixte tel qu'il l'a institué étant préférable, mais

il est intéressant de savoir que dans certaines circonstances on pourra espérer une cure radicale même en dehors de tout lavage.

INTRODUCTION

La majorité des affections inflammatoires des organes génito-urinaires est due au gonocoque.

La fréquence, la facilité de propagation, ses complications font de la blennorrhagie un véritable fléau social et son action stérilisante un des plus importants agents de la dénatalité.

C'est pour ces raisons que les vénérologues s'efforcent de guérir les malades dans le temps le plus court afin de diminuer le plus possible les chances de complications.

Mais l'évolution de cette maladie diffère beaucoup suivant les méthodes et les médications. De plus, l'agent employé, tout en étant efficace ne doit pas être nuisible pour la muqueuse urétrale. C'est pour ces raisons que l'apparition de la chimiothérapie a fait faire un grand progrès au traitement de la blennorrhagie.

Depuis quelques années, nous avons assisté à la naissance de nouveaux agents thérapeutiques sulfamidés.

Parmi les derniers nés les plus actifs sont les sulfamidés pyridiniques dont le type est le 693. Découverts en Angleterre par EWINS et PHILIPPS, ils furent étudiés en France par MM. NITTI et TREFOUEL à l'Institut Pasteur.

Le 693 ou para amino phényl sulfamido pyridine — ou Dagénan — présente une toxicité moins grande que les autres sulfamidés employés jusqu'alors et donnent des résultats qui semblent supérieurs sans troubles secondaires gênants.

Cette nouvelle médication par les sulfamidés qui présente parfois même une activité extraordinaire tant les résultats positifs sont rapides, offre des avantages considérables. Elle écourte d'une façon remarquable la maladie, écarte les complications résultant de l'urétrite, complications de voisinage: épididymite, prostatite ou à distance, véritable toxémie gonococcique: rhumatisme arthrites.

Elle agit d'une façon favorable sur le moral du malade qu'elle encourage par ses résultats rapides à mieux se soigner et plus complètement.

Enfin, au point de vue social, la facilité du traitement joint au raccourcissement de sa durée, joue un rôle de premier plan par une diminution des cas de contamination.

Chez la femme, cette affection qui est plus géni-

tales qu'urinaire est une des causes les plus fréquentes de la stérilité par les complications qu'elle entraînait si souvent jusqu'alors.

En écourtant la maladie, nous pouvons espérer éviter ces nombreuses affections gynécologiques alimentant les services de chirurgie et par là même lutter contre un des principaux facteurs de la dépopulation.

COMPOSITION

La découverte de l'action anti-streptococcique d'un dérivé azoïque la « Sulfamido-Chrysoïdine » par DOMAGK, en 1935, MIETSCH et KLARER, a été le point de départ d'une véritable révolution en chimiothérapie anti-microbienne. Ce médicament n'agissait expérimentalement et chez l'homme que dans les infections streptococciques.

La découverte de M. et Mme TREFOUEL, NITTI et BOVET en 1935 sur la coupure de cet « azoïque » dans l'organisme et la libération de la partie active de la molécule « p. amino-phényl-sulfamide » a étendu l'action de la chimiothérapie anti-microbienne par ce dernier dérivé à un très grand nombre de germes qui n'étaient pas touchés par les dérivés « azoïques » ; nous citerons notamment le gonocoque, le méningocoque, le pneumocoque, le microbe de la gangrène gazeuse, le Bacille de Flexner, et même certains virus filtrants, tel que l'agent de la maladie de Nicolas-Favre.

Le p. amino-phényl-sulfamide a été utilisé très lar-

gement en clinique. D'autre part, les chimistes ont pu apporter certaines modifications à cette molécule et en décrire des dérivés directs du Sulfamide ayant un réel intérêt.

Les substitutions chimiques apportées sur la molécule du « Sulfamide » peuvent se résumer en deux groupes principaux:

1) *Substitutions sur la fonction « aminée »* (NH^2).

On peut obtenir des dérivés « mono » ou « di-substitués ». Les dérivés « mono-substitués » ont été les plus étudiés et l'on s'est rapidement rendu compte que la plupart des substitutions diminuaient en même temps la *Toxicité* et l'*Activité* du Sulfamide.

Ceci est facilement expliqué par le fait que tous les dérivés actifs, dont la « fonction amine » est bloquée, doivent pour agir, s'hydrolyser et libérer à nouveau le p. amino-phényl-sulfamide (1162 F).

Un de ces dérivés a été largement utilisé en clinique: (le Benzyl-amino-phényl-sulfamide) décrit par GOISSEDET, DESPOIS et MAYER.

2) *Substitutions sur la fonction « amide ».*

Elles se sont montrées, dans la pratique, beaucoup plus intéressantes que les précédentes.

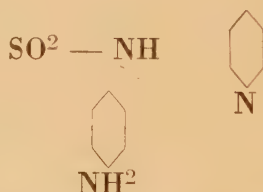
On a utilisé surtout des dérivés mono-substitués

dans lesquels un « H » de la fonction « sulfamide » a été remplacé par un « reste » aléphatique, benzenique ou hétérocyclique.

C'est ainsi que l'on a abouti à un « dérivé pyridinique » décrit par WITHBY en Angleterre, le :

p. amino-phényl-sulfamido-pyridine (M. B. 693)

C'est ce corps 693 et dont la formule chimique s'établit comme suit :



qui est utilisé en France sous le nom de « *Dagénan* ».

Il s'est montré extrêmement actif dans de très nombreuses infections microbiennes, et notamment du point de vue expérimental dans les pneumococcies de la souris et en clinique dans les infections gonococci-ques.

Le Dagénan semble donner des résultats supérieurs à ceux du: *p. amino-phényl-sulfamide*, dans les gonococcies. Les doses sont moins élevées et le pourcentage de guérisons atteint est, d'après les cliniciens, nettement supérieur.

*
**

Les sulfamides ne sont pas les seuls dérivés organiques « *souffrés* » actifs contre les infections micro-

biennes et il faut mentionner la valeur thérapeutique des « *sulfones* » décrits en France par FOURNEAU, TREFOUEL, NITTI et BOVET, et en Angleterre par BUTTLE et ses collaborateurs.

Les premiers résultats obtenus avec les dérivés « di-acétylés » de la di-(p. amino-phényl) sulfone (1399 F), ont été étudiés notamment en clinique par HEITZ-BOYER, TREFOUEL, NITTI et par PALAZOLI.

MODE D'ACTION

La découverte du « p. amino-phényl-sulfamide » a permis d'étudier le mode d'action de cette nouvelle chimiothérapie dans les infections microbiennes.

Le « p. amino-phényl-sulfamide », contrairement au azoïques, se montre « bactériostatique » in « *vitro* » vis-à-vis de très nombreux germes microbiens, et cette action est directement proportionnelle aux concentrations en sulfamide.

Administré par voie *buccale* ou *parentérale*, le « p. amino-phényl-sulfamide », et certains de ses dérivés, tels que le *Dagénan* confèrent au sang et à toutes les humeurs des propriétés « bactério-statiques » (COLBROOK-BUTTLE) qui sont directement proportionnelles aux concentrations en médicament dosable par voie chimique; dès que le sulfamide est éliminé, l'action bactério-statique disparaît.

LES SULFAMIDES N'AGISSENT PAS EN TUANT BRUSQUEMENT LE GERME, MAIS SIMPLEMENT EN ENTRAVANT LEUR REPRODUCTION.

Au bout de deux ou trois générations en apparence normales, le germe devient incapable de se reproduire ; il est facilement éliminé de l'organisme par les facteurs naturels de défense (WOLF et JULIUS).

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

Presque aussitôt après l'administration du Dagénan et son absorption par les muqueuses digestives, il peut être retrouvé dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

On retrouve le 693 dans le sang à l'état libre, peu de temps après son ingestion (trois heures environ au maximum) ; le dérivé acétylé n'est décelable que plus tard.

BARNES et R. WIEN, d'accord avec tous les auteurs pour reconnaître que malgré sa faible solubilité (1 %) le Dagénan est rapidement absorbé par le tube digestif chez l'homme et chez l'animal, l'ont retrouvé dans le sang une heure après son absorption.

C'est cette rapidité d'absorption et d'élimination qui fait conseiller *les doses fractionnées* afin de maintenir un taux suffisant du produit dans l'organisme.

1) Chez le lapin, après l'ingestion de 0,5 mgr. per os, on l'a retrouvé à la concentration de 1/10.000.

2) Chez la souris, après l'ingestion de 0,5 mgr. per os, on l'a retrouvé à la concentration de 1/3.000.

L'expérience pratique chez l'homme a montré qu'après une absorption de deux grammes de Dagenan on le retrouvait dans le sang à la concentration de 1/25.000.

Le maximum de concentration est atteint à la quatrième heure (1).

Cette concentration dans le sang reste à peu près la même jusqu'à la septième ou huitième heure puis peu à peu elle décroît pour ne subsister qu'à l'état de trace à la vingt-quatrième heure et à la quarante-huitième heure.

La disparition complète nécessite de cinquante à soixante-douze heures 90 à 100 % du produit son éliminés par les reins.

Le Dagenan ne demeure donc pas dans l'organisme, il ne s'y accumule pas, la preuve en est que vingt-quatre heures après la cinquième ingestion, le taux est sensiblement le même qu'après la première (1 bis).

1) P. DUREL, HALPERN (B.-N.), DUBOST, Melle MALLINE.
— Passagé dans le sang dans le L. C. R. et dans les urines de l'a. p. amino phényl sulfamido Pyridine. *Presse Médicale*, N° 46.920, 10 janvier 1939.

1 bis) HALPEM (B.-N.), OUREL (P.), DUBOST (P.), ALLINE (M.). — Recherches sur 1) l'absorption; 2) l'éli-

Le taux de concentration du 693 dans le liquide céphalo-rachidien est à peu près le même que dans le sang.

La grande voie d'élimination du Dagenan est la voie rénale.

Le chien élimine tout le produit à l'état libre. Chez l'homme 50 % du produit environ est acétylé. Le 693 libre est éliminé vingt-quatre heures après la dernière dose et le produit acétylé quarante-huit heures après (2).

On peut facilement caractériser la présence du 693 dans l'urine, grâce à l'apparition d'un colorant azoïque rouge après « diazotation » que permet la fonction amine libre du Dagenan et copulation avec la diméthyl à naphtylamine ou le B. Baphtol.

On a fait l'isolement du dérivé acétylé après absorption de 1 gramme de 693 toutes quatre heures pendant trois jours.

La concentration trouvée dans les urines pour un

mination de l'a. p. amino phényl sulfamide apyridine. (*C. R. Soc. Biol.*, 130, 755, 25 février 1939).

2) STONINGER. — « Absorption acétylation et excrétion du 693 ». (*Proc. Soc. Biol. Méd.*, 40-61 (1939)).

échantillon de 250 cc. est de 100 mg. libre 60 mg. conjugué (3).

3) RADISH (H.), BULLOWA (M.), AMES (Y.). — « Produits d'élimination urinaire du 693 » (*y. of Biol. Chemistry* 128, N° 1, 279. Avril 1939).

TOLERANCE

Le Dagenan est un produit très faiblement toxique. Dans l'ensemble, l'emploi de cette médication ne nous a pas donné d'accidents. Tout au plus, peut-on parler d'incidents pour la plupart minimes et n'ayant eu aucune conséquence.

Troubles digestifs.

Les malaises les plus fréquents sont surtout d'ordre digestif.

Ces troubles digestifs sont d'ailleurs facilement diminués ou évités si l'on a soin de faire prendre au patient *des doses fractionnées* et surtout si l'on a soin de diluer ces doses dans une assez grande quantité de liquide: du lait par exemple.

Les troubles d'adynamie ou d'anorexie.

N'apparaissent pas si le malade prend en même temps que le Dagenan des *extraits hépatiques* et ce fait est à tel point remarquable que l'on conseille aux malades au début du traitement « d'attaque » de

prendre avant chaque repas une ampoule de foie de veau.

Cyanose.

Quant à la cyanose, nous ne l'avons jamais constatée avec le Dagenan.

La cyanose des muqueuses et de la peau a été attribuée par certains auteurs à l'apparition de méthémoglobine dans le sang. Cependant la présence de méthémoglobine n'est pas constante dans le cas de cyanose que les auteurs ont rapportés.

Pour d'autres, la paralysie des vaso-moteurs des capillaires vénéux donnerait cette teinte bleue.

Pour nous, elle paraît être une manifestation analogue à la photo-sensibilisation que l'on rencontre au cours des traitements acridiniques.

Néanmoins, le fait de la considérer comme un accident nerveux paralytique plutôt qu'une altération des hématies ou une photo-sensibilisation ne diminue en rien l'avertissement de prudence qu'elle nous donne et nous incite à diminuer ou à supprimer les doses chez des malades d'une sensibilité particulière.

Céphalée.

La céphalée est assez fréquente mais cède rapidement aux anti-névralgiques habituels.

Action sur la spermatogénèse.

Une autre question qui a été soulevée avec bruit par les détracteurs de cette admirable méthode de traitement est l'action inhibitrice du Dagenan sur la spermatogénèse.

Nous croyons cette question résolue à l'heure actuelle et que l'on peut considérer l'action inhibitrice sur la spermatogénèse comme pratiquement nulle. Les auteurs qui ont invoqué cette action ne semble pas s'être entourés de toutes les garanties nécessaires pour appuyer leurs affirmations.

Les examens de sperme que nous avons systématiquement pratiqués n'ont jamais montré d'azoospermie, et s'il peut paraître y avoir un fléchissement de la fonction spermatogénétique au cours du traitement par le Dagenan, ce fléchissement peut être simplement occasionné par l'infection elle-même.

De toute façon, cette fonction est récupérée intégralement après la guérison.

Action sur le sang.

Au point de vue sanguin divers examens hémato-logiques n'ont pas montré de modifications du taux des globules ni de la forme sanguine.

Erythèmes — Eruptions.

Signalons encore qu'au cours du traitement par la

médication sulfamidée peuvent survenir diverses éruptions à type scarlatiniforme ou morbiliforme ou érythèmes à type urticarien.

Ces manifestations guérissent rapidement sans laisser de traces.

Pour notre part, nous n'en avons constaté qu'un seul cas à type scarlatiniforme, avec légère élévation de température qui a rétrogradé en quelques jours.

Les incidents que nous venons de signaler sont extrêmement rares et n'offrent en général aucun caractère de gravité. Il est exceptionnel qu'ils commandent l'interruption de la thérapeutique.

Mais ces incidents doivent être connus des médecins, car certaines manifestations, telles que la « fièvre » pourraient faire craindre des complications infectieuses qui ne sont dans ces cas que sous la dépendance du médicament.

MODE D'APPLICATION

La chimiothérapie de la gonococcie par les sulfamides a été appliquée en 1937 par HERROLD aux Etats-Unis et par DEES et COLSTON; en Angleterre par HANSCHALL, puis CREAG et WHITBY, par TANT en Belgique; par DUREL, HEITZ-BOYER, BENDA et PALAZOLI en France.

L'action anti-gonococcique du Dagenan a été l'objet de nombreuses expérimentations biologiques et cliniques; elle a été le sujet de maintes communications tant en Angleterre qu'en France.

Nous citerons les noms de LLOYD, ERSKINE, JOHNSON, MICHIE, WEBSTER, W. BROWN en Angleterre, de HEITZ-BOYER, MICHON, P. DUREL, FERNET, CHAIGNON, TREFOUEL, PALAZOLI, NITTI et GIARD en France qui se sont attachés à l'étude du corps 693, et grâce aux travaux et aux expériences desquels le produit découvert par EWINS et PHILIPPS est devenu cet agent de Thérapie antigonococcique qu'est le Dagenan.

Pour la Thérapeutique par le Dagenan dans l'uréthrite gonococcique, deux méthodes d'utilisation ont été proposées :

1) HEITZ-BOYER insiste dès sa première communication sur l'avantage d'associer de préférence le « lavage » à la « chimiothérapie », permettant ainsi d'utiliser pour celle-ci des doses moindres impliquant un traitement moins brutal.

2) COURMEL, PARAIRE et PIGNET (du Val-de-Grâce de Paris) au contraire, recommandent l'utilisation du Dagenan à dose forte, à l'exclusion de toute thérapeutique locale.

Il ne semble pas que la méthode préconisée par les auteurs du Val-de-Grâce ait donné de meilleurs résultats que celle qui associe « lavage » et chimiothérapie. Leurs statistiques de succès ne sont pas supérieures aux statistiques de ceux qui ont préféré recourir au traitement associant « lavage et chimiothérapie » comme celui pratiqué à Lariboisière.

De plus, cette pratique d'administrer le produit à « doses fortes » est la plus susceptible d'entraîner les troubles d'intolérance qui ont été signalés, chez les sujets « sensibles » ou « prédisposés ».

Nous préférons donc la technique d'HEITZ-BOYER qui, associant « lavage » et « chimiothérapie », permet une action thérapeutique locale et générale et

n'oblige pas à dépasser une dose moyenne qui se stabilise aux environs de 3 gr. seulement per os, pro die, dose maxima et seulement temporaire.

Cette association thérapeutique, loin de prolonger le traitement de l'urétrite blennorrhagique, le raccourcirait plutôt et présente le grand avantage de mettre le patient à l'abri des incidents de toxicité qui ont été « cause » parfois de l'interruption d'un traitement trop intensif.

Le Docteur CHAIGNON qui a employé à Lariboisière cette méthode « lavage » et « chimiothérapie sulfamidée » n'a eu qu'à s'en féliciter; elle lui a donné de magnifiques succès et jamais d'incidents dignes d'être mentionnés.

C'est donc la méthode « Optima » et pour le Patient, et pour la lutte contre le gonocoque.

Nous devons à l'amabilité du Docteur CHAIGNON, qui a dirigé le service de consultation de M. le Professeur HEITZ-BOYER, service auquel j'ai eu moi-même l'honneur d'appartenir comme externe, de pouvoir communiquer quelques observations qui montrent combien est efficace et rapide l'action du Dagenan dans l'urétrite gonococcique.

OBSERVATIONS

Nous allons, par les quelques observations particulièrement typiques qui suivent, montrer le schéma du traitement de la blennorrhagie par le Dagenan, suivant les deux modalités de traitement simple et de traitement abortif.

I) TRAITEMENT SIMPLE

Observation 19.856.

B... Marc. 28 ans, vient consulter le 5 décembre 1938. pour blennorrhagie.

Aucun antécédent vénérien.

L'écoulement date de 24 heures. Le dernier coït présumé infectant remonte à 4 jours.

L'exsudat urétral verdâtre typiquement blennorragique montre à l'examen bactériologique de nombreux polynucléaires et de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Les urines sont troubles dans le premier verre.

Et claires dans le deuxième verre.

Il s'agit d'une urétrite antérieure et si ce n'était

quelques réticences à l'interrogatoire au sujet de la date d'apparition de l'écoulement, nous aurions pu lui instituer un traitement abortif.

Nous lui prescrivons 3 gr. de Dagenan par jour en six prises, en même temps, nous lui faisons faire un lavage total quotidien au permanganate de 12 à 1/7.500.

Le 7 décembre 1938 soit deux jours après, le malade n'a plus d'écoulement et ses urines sont claires.

Par précaution, nous lui conseillons le même traitement en élevant la dose du lavage à 1/5.000.

Le 9 décembre 1938, soit quatre jours après le début du traitement, le malade nous présente un méat sec — ses urines sont parfaitement claires.

Le traitement est suspendu.

L'examen bactériologique montre quelques polynucléaires mais pas de gonocoques.

Trois jour après, le 12 décembre 1938, l'état de guérison apparente persiste. Nous lui conseillons une réactivation par la bière.

Le 19 décembre, la guérison est confirmée. Un examen du sperme montre quelques polynucléaires et 80 spermatozoïdes très mobiles par champ.

Le malade a pris en tout 12 gr. de Dagenan et a fait 4 lavages de permanganate.

La durée de traitement a été de quatre jours — la durée totale du traitement et surveillance a été de quinze jours.

La spermatogénèse n'a pas été influencée.

Observation 19.892.

M... Raoul 33 ans, se présente le 10 décembre 1938 pour blennorrhagie datant de 3 semaines survenue 8 jours après le dernier coït.

Cette blennorrhagie est traitée depuis le 29 novembre à l'institut prophylactique par la vaccinothérapie.

On institue le traitement associé, 3 gr. de Dagenan par jours en six prises, et lavage total quotidien à 1/7.500.

L'examen bactériologique montre de nombreux polynucléaires et gonocoques intra et extracellulaires.

Le malade ne revient que le 15 décembre 1938, l'écoulement a cessé et les urines sont claires. L'examen bactériologique ne renferme plus de gonocoques.

Le traitement est arrêté.

Revu huit jours après, la guérison est confirmée par la réactivation à la bière.

La guérison se maintient et confirme l'efficacité de l'association du Dagenan et lavages.

Observation 19.811.

C... Michel 28 ans.

Le 28 novembre 1938 primo-infection datant de 3 jours survenue 4 jours après le coït infectant.

Les urines sont troubles dans le premier verre, et louches dans le deuxième verre.

C'est une urétrite totale.

L'examen bactériologique montre de nombreux polynucléaires et de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Traitement associé : 3 gr. de Dagenan, par jour et lavage quotidien au MnO_4K à 1/7.500.

Le 1^{er} décembre 1938, après 3 jours de traitement, l'écoulement a cessé et les urines sont claires. Ce jour là, le malade prend 2 gr. de Dagenan et fait un lavage à 1/5.000.

Le lendemain 2 décembre, l'examen bactériologique donne le résultat suivant :

Assez nombreux polynucléaires,
Assez nombreux germes banaux,
pas de gonocoques.

Sans traitement jusqu'au 6 décembre, l'écoulement ne réapparaît pas et les urines restent claires. Un nouvel examen bactériologique montre toujours l'absence de gonocoques que la réactivation à la bière ne fait pas réparaître le 9 décembre quand nous revoyons le malade.

Revu le 19 décembre et le 20 décembre, le méat est sec et les urines limpides.

La guérison est confirmée cliniquement et bactériologiquement.

L'examen du sperme à cette date donne quelques polynucléaires et 60 spermatozoïdes mobiles par champ.

Voici un nouvel exemple de guérison, rapide chez un malade qui a été traité sans résultat par la méthode

vaccinale et, chez qui le traitement associé a amené la guérison en 4 jours.

Ici encore, nous n'avons observé aucun trouble de la spermatogénèse.

Observation 19.853.

P. Hadryan, 20 ans, étudiant présente le 2 décembre 1938 une blennorrhagie depuis 2 jours. Le dernier coït date de la veille de l'apparition de l'écoulement.

Les urines sont claires avec filaments dans les deux verres.

L'examen bactériologique montre de nombreux polynucléaires avec gonocoques intra et extracellulaires.

Traitement associé suivant la formule habituelle : 3 gr. de Dagenan et par jour et lavage urétrovésical quotidien à MnO₄K 1/7.500.

Le 5 décembre 1938, 3 jours après, l'écoulement a cessé. Les urines sont claires avec filaments dans le premier verre et claires dans le deuxième verre.

Le sujet continue ses lavages quotidiens à 1/5.000 et prend alors 2 gr. de Dagenan par jour en quatre prises.

Le 8 décembre 1938 le méat est sec et les urines absolument claires — on ne trouve plus de gonocoque à l'examen microscopique.

Le traitement est suspendu.

Le 10 décembre, les urines sont toujours claires après réactivation à la bière, le 12 décembre la guérison est confirmée bactériologiquement.

Le 16 décembre, l'examen du sperme montre une quarantaine de spermatozoïdes par champ, presque tous mobiles.

Le malade a pris 15 gr. de Dagenan et fait 6 lavages.

La durée du traitement a été de 6 jours.

Observation 19.905.

B... Mohamed, 49 ans.

Présente le 13 décembre 1938 une blennorrhagie datant de 15 jours survenue le lendemain du dernier coït.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

(L'examen bactériologique montre la présence d'assez nombreux polynucléaires et gonocoques intra et extracellulaires.

Mais au traitement « associé » de 3 gr. de Dagenan par jour et d'un lavage quotidien au MnO_4K à 1/7.500 le lendemain les urines sont à peine louches et l'écoulement presque tari.

On continue le même traitement.

Le malade n'est revu que le 19 décembre 1938.

Les urines sont claires et l'écoulement disparu.

L'examen bactériologique est négatif.

Le 21 décembre 1938, même état de guérison apparente après réactivation apparente. Le 23 décembre 1938, la guérison est confirmée.

Ici encore, la durée du traitement a été de 6 jours, avec 18 gr. de Dagenan et 6 lavages.

Observation 19.927.

P. Richard, 42 ans, est vu le 16 décembre 1938 porteur d'une blennorrhagie datant de 10 jours survenue 4 jours après le dernier coït.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

L'examen bactériologique montre de nombreux polynucléaires et de nombreux gonocoques intra et extracellulaires.

Il est mis au traitement associé : 3 gr. de Dagénan par jour et un lavage total quotidien au Permanganate de K à 1/7.500.

Il suit ce traitement pendant cinq jours sans revenir à la visite.

Le 22 décembre 1938, les urines sont claires, l'écoulement a cessé et l'examen bactériologique donne de nombreux polynucléaires, mais absence de germes. On arrête le traitement et après une réactivation à la bière, la guérison est confirmée le 26 décembre 1938.

Ce malade a pris en tout 15 gr. de Dagenan et a eu cinq lavages.

Observation 19.840.

D... André, 29 ans, vient consulter le 28 novembre 1938 pour une blennorrhagie datant de 3 semaines. Celle-ci est traitée sans succès depuis lors par une sulfamide (Lysococcine).

Les urines sont troubles dans les 2 verres.

L'examen bactériologique montre de nombreux gonocoques et polynucléaires.

Après 3 jours de traitement associé, Dagenan 3 gr. par jour et lavage total quotidien au MnO₄K à 1/7.500, le malade est revu le 1^{er} décembre 1938. Les urines sont claires, l'écoulement a disparu.

Le traitement est continué à raison de 2 gr. de Dagenan par jour, et le lavage quotidien est fait au MnO₄K à 1/5.000.

Le 3 décembre, le traitement est arrêté, urines claires, plus d'écoulement.

Le 6 décembre, le laboratoire indique quelques polynucléaires et cellules, quelques germes banaux, pas de gonocoque.

Le 9 décembre, même état satisfaisant.

Après réactivation à la bière, la guérison est confirmée cliniquement et bactériologiquement.

L'examen du sperme montre 30 à 40 spermatozoïdes mobiles par champ.

Le malade a pris 13 gr. de Dagenan et fait cinq lavages.

Observation 19.755.

B. Rolland 32 ans, présente le 22 Novembre 1938, une blennorrhagie datant de 4 jours survenue 4 jours après le dernier coït.

L'écoulement contient de nombreux polynucléaires et gonocoques intra et extra cellulaires.

Les urines sont troubles dans le premier verre.

Et claires dans le deuxième verre.

On institue le traitement « associé » 3 gr. de Dagenan par jour et un lavage au MnO_4K à 1/7.500.

Le 25 novembre 1938 les urines sont claires, on continue le même traitement avec 2 gr. de Dagenan par jour et un lavage quotidien au MnO_4K à 1/7.500.

Le malade ne peut revenir que le 30 novembre avec des urines limpides, l'écoulement a disparu. On arrête le traitement pendant 3 jours, l'examen bactériologique est négatif.

Après réactivation à la bière, le 12 décembre la guérison est confirmée. L'examen du sperme pratiqué le 16 décembre montre une trentaine de spermatozoïdes par champ très mobiles.

La durée du traitement a été ici de 9 jours, le malade a pris 21 gr. de Dagenan et fait 9 lavages.

Observation 19.893.

C... André 38 ans, se présente le 10 décembre 1938 avec une conjonctivité unilatérale et un écoulement depuis 2 jours.

Les urines sont troubles dans les deux verres.

L'exsudat renferme de nombreux pôlynucéaires et gonocoques intra et extra cellulaires.

Traitement « associé » 3 gr. de Dagenan par jour et lavage total au MnO_4K à 1/7.500.

Le 14 décembre 1938, 3 jours après, les urines sont

troubles dans le premier verre et louches dans le deuxième verre.

De plus, *la conjonctivité s'est améliorée*. On continue le Dagénan à la même dose et les lavages au MnO_4K à 1/5.000.

Le 19 décembre 1938, *la conjonctivité est guérie*, l'écoulement tari, les urines claires.

On arrête le traitement.

Le 21 décembre 1938, les urines restent claires, le méat sec.

Réactivation à la bière.

Revu le 23 et le 26 décembre 1938, la guérison est confirmée.

Ce malade a pris en tout 27 gr. de Dagénan et fait 9 lavages. *A noter tout spécialement l'action rapide du Dagenan sur la conjonctivité* qui a été guérie en même temps que la blennorrhagie.

Observation 19.906.

P... Maurice, 38 ans, présente le 13 décembre 1938 un écoulement depuis 3 jours survenu après le dernier coït.

L'exsudat renferme d'assez nombreux polynucléaires et quelques gonocoques intra et extra cellulaires. Les urines sont louches dans le premier verre et claires dans le deuxième verre.

Traitement « associé », Dagenan 3 gr. par jour et lavage au MnO_4K à 1/7.500.

Le 14 décembre 1938, c'est-à-dire le lendemain, les urines sont claires, l'écoulement a cessé.

Le malade continue le même traitement jusqu'au 21 décembre 1938, ses occupations ne lui ayant pas permis de revenir avant.

Les urines sont claires et le méat sec, après 2 jours de repos sans traitement, réactivation à la bière.

Le 26 décembre 1938, l'examen bactériologique négatif confirme la guérison.

Ce malade qui aurait certainement vu écourter son traitement s'il avait pu revenir plus tôt, a pris en tout 27 gr. de Dagenan et fait 9 lavages.

Observation 19.891.

H... Roger, 18 ans.

Le 10 décembre 1938, primo infection datant de 10 jours survenue 4 jours après le dernier coït. Les urines sont troubles dans les deux verres.

L'examen bactériologique montre de nombreux germes banaux et de nombreux gonocoques intra et extra cellulaires. Traitement associé, 3 gr. de Dagenan par jour. Lavage total quotidien au MnO_4K à 1/7.500.

Le 14 décembre 1938, il n'y a plus d'écoulement. Les urines sont claires.

Le traitement est continué avec 2 gr. de Dagenan par jour et un lavage au MnO_4K à 1/7.500 jusqu'au 19 décembre 1938. Le méat reste sec. Les urines limpides. Le

traitement est arrêté et après réactivation à la bière, la guérison est confirmée cliniquement et bactériologiquement le 26 décembre 1938.

Ce malade a pris 24 gr. de Dagenan et fait 9 lavages au permanganate.

2) TRAITEMENT ABORTIF

Ce traitement également mixte, qui a été proposé et mis au point par HEITZ-BOYER pour cette médication sulfamidée, est particulièrement intéressant.

Nous allons, par les deux observations suivantes, montrer l'aide efficacement rapide qu'apporte le Dagenan dans le traitement abortif, c'est-à-dire dans le cas où le malade se présente dans les 36 premières heures de l'apparition de l'écoulement.

Ce traitement abortif peut être ramené à « un jour ». Ce fait est extrêmement important, car l'on sait qu'un traitement abortif nécessite des doses antiseptiques fortes qui ne sont pas sans léser la muqueuse.

Dans ces deux observations, le premier traitement abortif a été fait avec l'argyrol à 20 %. (Méthode Janet).

Le deuxième traitement a été fait, faute d'argyrol au MnO_4K à dose faible à 1/7.500.

Observation 19.514.

Traitement abortif combiné Dagenan et argyrol.

B... Richard, 24 ans, étudiant en Médecine, se présente avec un écoulement datant du matin. Le dernier coït a eu lieu il y a 3 jours. L'examen bactériologique montre de nombreux polynucléaires et des gonocoques intra et extra cellulaires. Les urines sont claires.

On lui fait, le matin et le soir, un lavage à l'argyrol à 20 % de l'urètre antérieure et il prend 3 gr. de Dagenan dans la journée en 6 prises. Le lendemain plus d'écoulement, les urines sont claires et l'examen bactériologique montre des polynucléaires. Pas de gonocoque.

Pendant 6 jours de suite, après cessation du traitement et réactivation à la bière, l'examen microscopique est négatif et confirme la guérison.

Observation 19.907.

D... Raymond 35 ans,

Le 13 décembre 1938 présente un écoulement depuis la veille. Le dernier coït date de 6 jours.

Les urines sont troubles dans le premier verre.

Et claires dans le deuxième verre.

L'exsudat renferme de très nombreux polynucléaires et de très nombreux gonocoques intra et extra cellulaires. A défaut d'argyrol, on lui fait un lavage au MnO₄K à 1/7.500 le matin et le soir et prendre 3 gr. de Dagenan en 6 prises.

Le lendemain, l'écoulement est tari et les urines claires. L'examen microscopique montre la disparition des gonocoques.

Après réactivation à la bière la guérison est confirmée le 16 décembre 1938.

EVOLUTION

Nous avons, au cours de notre expérimentation, vu de nombreux malades qui ne sont pas revenus après avoir consulté une première fois et avoir reçu la marche à suivre du traitement.

Devons-nous les considérer comme des échecs ?

Il est plutôt à penser que l'effet rapide de la médication incite les malades à se considérer comme guéris dès que les manifestations morbides ont disparu, et ce fait peut être exact dans la majorité des cas.

De toute façon, le fait que beaucoup de malades ne reviennent plus indique que l'affection ne les gênant plus, ils ne ressentent plus le besoin de nos conseils et fait comprendre aux Médecins la nécessité d'indiquer aux malades l'effet merveilleux de ce produit, mais aussi leur faire voir les conséquences d'une application irréfléchie, sans contrôle, et que, sous une direction médicale, ils seront plus vite guéris et à moins de frais si l'on peut dire « organiques ».

Chez la Femme.

Nous nous sommes appesantis dans l'étude qui précède du traitement de la blennorrhagie chez l'homme, l'action du Dagénan sur la gonococcie masculine étant plus facilement mise en relief.

Que fait ce merveilleux agent thérapeutique dans la gonococcie féminine ? Certes, les résultats obtenus chez la femme sont moins évidents que chez l'homme.

Cela tient à ce que chez la femme, la gonococcie est presque toujours compliquée et que, du fait des multiples localisations du gonocoque, cette affection apparaît plus génitale qu'urinaire.

Cependant, sans toutefois méconnaître les bons résultats que nous avons obtenus dans notre Service où le contingent femme était inférieur à celui des hommes, si nous nous reportons à l'expérimentation faite par nos Confrères et en particulier par FERRIER et DUREL au Dispensaire de Saint-Lazare à Paris, et par Jean FIGARELLA à Marseille, nous constatons que les résultats obtenus modifient singulièrement la physiologie de cette affection. Cette modification qui permet une disparition rapide du gonocoque des sécrétions cervico-vaginales diminue d'autant les chances de complications et a ainsi un intérêt prophylactique considérable.

Dans les cervicites, pour DUREL, cette chimiothérapie donne les meilleurs résultats dans une proportion de 75 %. Dans les infections des glandes de Skeen, de Bartholin, les résultats sont bons, à condition d'associer un traitement local.

Pour FIGARELLA, l'endométrie offre à la sulfamido-thérapie par le 693 l'un des meilleurs champs d'action. La presque totalité de ses cas ont guéri en quelques jours.

Une autre application intéressante du traitement par le Dagenan est celui des vulvo-vaginites chez l'enfant. L'on sait combien sont difficiles à guérir ces petites filles dont l'infection semble des plus rebelles.

Avec le Dagenan pris à doses fractionnées et relativement faibles 0 gr. 05 par kg., les pertes purulentes diminuent dès le deuxième jour du traitement.

LEPINAY de Casablanca a obtenu 100 % de guérison, FAVRE, GATE et leurs Collaborateurs ont eu un pourcentage de guérison contrôlée de 92 %.

Notons, enfin que le Dagenan peut être prescrit chez la femme enceinte.

CONCLUSIONS

De toutes ces observations ressortent la rapidité et l'efficacité d'action des composés sulfamidés et particulièrement du Dagenan qui a fait l'objet de cette thèse. Ce médicament donne l'impression de « stopper » littéralement la marche de l'infection. En deux ou trois jours, l'écoulement est complètement tari et les urines éclaircies.

Il apparaît nettement que dans la plupart des cas, la durée du traitement pourrait être très raccourcie, si des éléments de prudence ne nous poussaient à la continuer plus de temps que nécessaire.

Pour sa réalisation, il est incontestable que l'association « lavages et chimiothérapie » nous donne une grande marge de sécurité. Dans les observations relatives, nous n'avons noté aucune complication dûe, soit à l'agent thérapeutique, soit à l'affection. Cela ne veut pas dire qu'il ne peut s'en produire, mais les complications deviennent rares de par la rapidité des résultats acquis, le traitement « associé » faisant disparaître le gonocoque après 4 à 8 jours de cette théra-

peutique. Il est ainsi aisé de comprendre que les risques de complications sont de beaucoup diminués.

Nous avons vu une conjonctivité guérie en 3 jours. L'action du Dagenan a été incontestable, ce qui permet de dire que préventivement cette action exclut les complications locales (prostatite, épидидymite) ou générales (arthrites, rhumatismes),

Les complications, quand elles surviennent, sont dues le plus souvent à une mauvaise application du traitement ou à une irrégularité de celui-ci.

Au point de vue « abortif » le Dagenan donne un appoint quasi miraculeux.

En dehors de toute considération pratique qui permet de réduire la durée d'une affection extrêmement pénible, il est à considérer un autre point de vue qui n'est pas sans importance : la fréquence de contagion sera de beaucoup diminuée, et si chez l'homme ce fait n'est pas sans intérêt, il ne faut pas oublier qu'il joue chez la femme, au point de vue social et de la race, un rôle important.

Chez la femme, cette affection étant plus génitale qu'urinaire, nous éviterons ainsi en majeure partie cette pléiade de complications internes et annexielles qui font de nombreuses infirmes, ou candidates au bistouri, et amènent souvent une stérilité soit naturelle, soit chirurgicale, dont le pays ressent en ce moment les dangereux effets.

Cette médication marque une date dans le traitement des affections gonococciques, mais il est important que seuls des Médecins exercés en fassent l'application : comme toutes les armes perfectionnées, elle est dangereuse pour des mains inexpérimentées, mais *elle sera d'un résultat merveilleux et inoffensif entre les mains d'applicateur averti.*

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
LEMIERRE

Vu et permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté des Sciences
Chargé des Fonctions
de Recteur de l'Académie de Paris
Ch. MAURAIN

NOTE DE L'AUTEUR.

Depuis que cette thèse a été écrite, l'utilisation du Dagenan a été faite sur une très grande échelle, et les faits ont *confirmé* ce que se proposait de démontrer cette thèse que la venue de la guerre d'une part, et ma situation de prisonnier en Allemagne pendant 14 mois d'autre part, m'ont empêché de faire paraître plus tôt, en retardant ainsi la publication de plus de 2 ans.

On peut dire que maintenant le Dagenan fait partie du Traitement classique de la Blennorrhagie.

BIBLIOGRAPHIE

- WHITBY (L.-E.-H.). — Chimiothérapie de la pneumococcie et des autres infections avec le 2 (p. amino-benzène-sulfamide) pyridine. (*Lancet*, CCXXXIV 28 mai 1938, pp. 1210-1212).
- EVANS (G.-M.) et GAISFORD (W.-F.). — Chimiothérapie des pneumococcies et autres infections. (Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, p. 1305).
- LLOYD (V.-E.), ERSKINE (D.) et JOHNSON (A.-G.). — Chimiothérapie des pneumococcies et autres infections. (Lettre au *Lancet*, 4 juin 1938, pp. 1305-1306).
- DUREL (P.). — Essais de traitement de la blennorragie, sans soins locaux par un nouvel agent chimiothérapique : l' α (p. amino-phénil sulfamide pyridine (693). (*Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, 16 juin 1938, pp. 960-966).
- F.-J.-T. BOWIE. — Chimiothérapie de la blennorragie. (*British. Med. Jour.*, 6 août 1938, p. 285).
- MICHIE (A.-M.) et WEBSTER (Maurice H.). — Ophtalmie gonococcique traitée par le 2 (p. amino-benzène-sulfamido) pyridine. (*Lancet*, 13 août 1938, p. 373).
- FLEMING (A.). — Le pouvoir bactéricide du sang des

malades recevant du 2 (p. amino-benzène-sulfamide) pyridine. (*Lancet*, 3 septembre 1938, cc. XXXV, pp. 564-567).

BACHELOR-LEES (P.). — Le 693 dans le traitement de la gonococcie. (*Brit. Med. J.*, 4065 p. 1142, déc. 1938).

DUREL (P.), HALPERN (B.-N.), DUBOST, MELIE, ALLINE (M.). — « Passage dans le sang dans le L. C. R. dans les urines de l'a (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine. (*Presse médicale* n° 46.920, 10 janvier 1939).

HALPERN (B.-W.), DUREL (P.), DUBOST (P.), ALLINE (M.). — « Recherches sur 1°) l'absorption; 2°) l'élimination, de l'a (amino-phényl-sulfamido-pyridine). (*C. R. Soc. Biol.* 130.755, 25 fév. 1939).

BOWIE (B.-Y.). — « Chimiothérapie de la blennorragie. Rapport préliminaire sur l'emploi du 693. (*Brit. Med. J.* 283, 6 août 1938).

DUREL (P.). — « Recherche sur un nouvel antigonococcique le 693. (*Gaz. Méd. de France* 45.1063, 1^{er} déc. 1938).

Société Française Derm. Syph. 10 novembre 1938. (*Presse* 108 (1939). L'a (p. amino-phényl-sulfamido) pyridine Corps 693 dans la blennorragie féminine.

PALAZZOTTI et NITTI. — Traitement de la blennorragie par le sulfaminole, une sulfone et leurs dérivés. (*Masson*, 1939).

TREFOUEL (M. et Mme), NITTI et BOVET. — Activité du p. amphénylsulfamide (1162 F.) dans les septicémies expérimentales de la souris et du lapin. (*C. R. Société de Biologie* EPAT, F. 120, p. 756).



IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
P A R I S
